

## C型慢性肝炎に対する IFN $\beta$ 先行 IFN $\alpha$ 2b+リバビリン併用療法の検討

永田 賢治<sup>1)</sup>・林 克裕<sup>1)</sup>・黒木 穰二<sup>1)</sup>・楠元 寿典<sup>1)</sup>  
蓮池 悟<sup>1)</sup>・宇都 浩文<sup>1)</sup>・村田 光宏<sup>2)</sup>・黒木 和男<sup>3)</sup>  
中間 哲文<sup>4)</sup>・落合 俊雅<sup>5)</sup>・駒田 直人<sup>6)</sup>・加藤 順也<sup>7)</sup>  
坪内 博仁<sup>8)</sup>

### 要 旨

C型慢性肝炎に対する IFN $\alpha$  2b とリバビリンの 24 週併用療法に先行して、IFN $\beta$  の 2 週間 1 日 2 回分割投与を行い、その有用性および治療早期のウイルス動態と抗ウイルス効果について検討した。

IFN $\beta$  2 週間分割先行投与群 (n=35) では投与開始 2 週目に HCV-RNA 量が 0.5 KIU/mL 未満となった症例は、serotype 1 で 68.2% (15/22), serotype 2 で 92.3% (12/13) で、ウイルス学的著効が得られた症例はそれぞれ 36.4% (8/22), と 100% (13/13) であった。Serotype 1 の高ウイルス量症例に限れば 33.3% (7/21) であった。

IFN $\beta$  の 1 日 2 回分割 2 週間先行投与は治療早期のウイルス減少率が高率であり、その後の IFN $\alpha$  2b とリバビリンによる抗ウイルス効果を高め、C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法において有用な療法であることが示唆された。

### はじめに

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、2001 年にインターフェロン (IFN) とリバビリンの併用療法が導入され、さらに 2002 年には IFN の投与期間の制限がなくなり、長期投与が

可能となった。また、2003 年にはペグインターフェロン (PEG-IFN) が、2004 年 12 月より PEG-IFN とリバビリンの併用療法も本邦で保険適応なり、目的に応じて症例ごとの多様な治療選択が可能となった。しかしながら、難治性といわれる genotype 1b で、高ウイルス量の症

- 1) 宮崎大学医学部第 2 内科 2) 済生会日向病院内科 3) 串間市民病院内科 4) 古賀総合病院内科  
5) 国民健康保険日南中部病院内科 6) 藤元早鈴病院消化器内科 7) 国立病院機構都城病院内科 8) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

Combination therapy with interferon  $\beta$  (twice a day) followed by interferon  $\alpha$  2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C

Kenji Nagata et al Department of Internal Medicine II, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

**Key words** : C 型慢性肝炎, インターフェロン, IFN $\beta$  1 日 2 回投与, リバビリン

表 1 対象患者の臨床背景

	A (IFN $\alpha$ +RBV) 群	B ( $\beta$ 先行) 群	p value
n	38	35	
年齢 (歳)	55.4 (25~69)	46.7 (26~69)	NS
性別 (M:F)	27:11	23:12	NS
治療前 ALT 値 (IU/L)	103.3	127.1	NS
白血球数 (/ $\mu$ L)	4,824	5,175	NS
ヘモグロビン値 (g/dL)	14.4	14.3	NS
血小板数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	14.7	16.5	NS
肝線維化			
F1/F2/F3/	9/9/6	9/3/2	NS
ND*	3	7	
Serotype 1/2	28/10	22/13	NS
HCV-RNA 量 (KIU/mL)			NS
~100	1	2	
100~500	8	13	
500~850	14	5	
>850	15	15	

\* : ND ; not done    NS : not significant

例では十分満足できる成績は得られていない。また、長期間の IFN・リバビリン併用療法は副作用や経済的問題により投与継続困難な症例も少なくない。高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して IFN $\alpha$  による治療を行う前に IFN $\beta$  を 1 日 2 回、2~4 週先行投与することで、早期のウイルス陰性化率が向上することが報告されている。われわれは IFN $\alpha$  2b とリバビリンの併用療法の治療成績向上を目的として、IFN $\beta$  を 1 日 2 回分割 2 週先行投与させ、その有用性を検討したので報告する。

### Ⅰ. 対象および方法

対象は 2002 年 1 月より 2004 年 4 月までの期間に当科または関連施設にて HCV-RNA 陽性を確認し、標準的 IFN $\alpha$ ・リバビリン併用療法 (A 群, 38 例), もしくは IFN $\beta$  2 週先行後 IFN $\alpha$ ・リバビリン併用療法 (B 群, 35 例) を 12

週以上施行した C 型慢性肝炎 73 例 (男性 50 例, 女性 23 例, 平均年齢 51.1 歳) である。使用した IFN は IFN $\beta$  (フェロン® ; 東レ (株), 第一製薬 (株)), rIFN $\alpha$  2b (以下 IFN $\alpha$  2b, インترون A® ; シェリング・プラウ (株)) である。B 群では IFN $\beta$  3 MU を 1 日 2 回 2 週連日投与後, IFN $\alpha$  2b を 6 MU 週 3 回 24 週投与+リバビリンを IFN $\alpha$  2b 投与中の 24 週間併用投与した。リバビリンの投与量は用法・用量に従い, 体重 60 kg 以下の場合は 1 日 600 mg, 60 kg を超える場合は 1 日 800 mg とした。標準的 IFN $\alpha$ ・リバビリン併用療法 (IFN $\alpha$  2b を 6 MU 2 週間連日投与し, 以後 IFN $\alpha$  2b を 6 MU 週 3 回で 22 週投与し, これにリバビリンを IFN $\alpha$  2b 投与中の 24 週間併用投与) を施行した群 (A 群, 38 例) を対照群とした。ウイルス学的効果は IFN 投与終了後 HCV-RNA が 6 カ月以上陰性化持続を SVR (sustained

表4 治療法別にみた薬剤中止・減量率(12週目以降)

		A (IFN+RBV) 群	B ( $\beta$ 先行) 群	p value
リバビリン	減量	5/38 (13.2%)	5/35 (14.3%)	NS
	中止	0/38 (0%)	0/35 (0%)	NS
IFN $\alpha$ 2b	減量	1/38 (2.6%)	0/35 (0%)	NS
	中止	0/38 (0%)	0/35 (0%)	NS

100% (13/13) であった。Serotype 1 型, 高ウイルス量に限ると A 群 25.9% (7/27), B 群 33.3% (7/21) であり, 統計学的有意差はみられなかったが, いずれの serotype においても B 群で抗ウイルス効果が高い傾向がみられた。投与開始 2 週目で HCV-RNA 定量検査が 0.5 KIU/mL 未満となった症例は B 群では serotype 1 型 68.2% (15/22), 2 型 92.3% (12/13) に対し, A 群では 1 型 17.9% (5/28), 2 型 50.0% (5/10) であった。両型ともに B 群で早期のウイルス消失率が高率であり, 特に 1 型では有意差を認めた ( $p=0.0009$ )。B 群で SVR となった症例は全例 2 週目で 0.5 KIU/mL 未満となった (表 3)。

### 3. 安全性

副作用について特に重篤な合併症や後遺症はみられず, 両群間で差がなかった。貧血に関しては 5 例ずつがリバビリンの減量を必要としたが中止例はなく, A 群の 1 例で血小板減少のため IFN $\alpha$  を 6 MU から 3 MU に減量した (表 4)。

## III. 考 察

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療は, 近年リバビリン, PEG-IFN の登場による治療成績の向上が報告されているが<sup>11-6)</sup>, 難治性とされる genotype 1b かつ高ウイルス量の症例での成績はまだ満足できるものではない。IFN によるウイルス排除には初期のウイルス消失が重要であり, 特に投与開始 2 週間までに血中のウイルスが消失した場合の SVR が高いことが知られている<sup>7,8)</sup>。奥新らの提唱した IFN $\beta$  1 日 2 回投与法は, 治療初期のウイルス陰性化率が高いこと

が報告されており<sup>9)</sup>, また, IFN $\beta$  投与中の抗ウイルス効果が高いことはこれまでに報告されている<sup>10,11)</sup>。Asahina らも IFN $\beta$  1 日 2 回投与法の IFN 投与早期の高い抗ウイルス効果を報告している<sup>12)</sup>。今回の検討では難治性症例に関しては IFN $\beta$  1 日 2 回投与を先行することで通常の IFN $\alpha$  2b・リバビリン併用療法に比較して高い SVR や投与開始 2 週目での高いウイルス陰性化率が示されたが, 通常の IFN $\alpha$  2b・リバビリン併用療法に比べ有意差はなかった。しかしながら, serotype 2 型の症例および 1 型の低ウイルス量の症例では全例で SVR が得られた。

今回検討した 12 週以上治療できた症例では副作用による治療中止例や重篤な副作用・後遺症の出現はなく, 難治性以外の症例に対しては極めて有用な治療法といえる。

IFN $\beta$  1 日 2 回投与により治療早期での高いウイルス陰性化率が得られており, 血中のウイルス量を低く抑えた状態でリバビリンを併用した IFN $\alpha$  投与により最終的な抗ウイルス効果を向上させているものと考えられる。現在 PEG-IFN とリバビリンの併用療法が保険認可され, 特に難治性の症例においては 48 週投与が標準的治療となりつつあるが, 副作用の発現や経済的理由により治療継続が困難な症例も少なくない。また, C 型肝炎患者は高齢化しており, 高齢者に対する IFN 治療にはまだコンセンサスはないが, 治療期間が短縮できれば安全性, 経済性の面でも意義は大きいと考えられる。難治性の症例に対しては PEG-IFN・リバビリン併用療法の導入に IFN $\beta$  1 日 2 回投与を行うことにより治療成績の向上あるいは治療期間の短縮が可能となる可能性が考えられ, 今後検討す

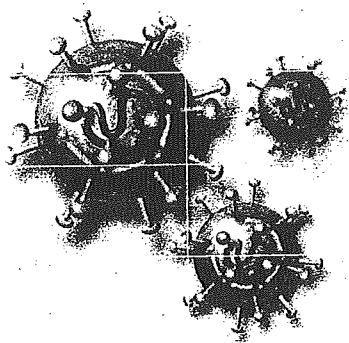
べき治療法と考えられる。また、IFN $\beta$  1日2回投与法を2週間行い、ウイルス量が低下しない症例に対してはIFN $\alpha$ ・リバビリン療法の効果も期待できず、IFN以外の他の治療法に切り替えるべきと考えられる。

IFN $\beta$  1日2回分割2週先行IFN $\alpha$  2b・リバビリン併用療法は治療早期のウイルス減少率を高め、最終的な治療成績を向上させることが示唆された。

## 文 献

- 1) 飯野四郎, 松嶋 喬, 熊田博光 他 : Genotype 1b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ -2bとSCH 18908 (リバビリン)の併用投与とインターフェロン $\alpha$ -2b単独投与との比較—二重盲検群間比較を用いた用法・用量の検討. 臨床医薬 18 : 565-591, 2001.
- 2) Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al : Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Intervention Therapy Group (IHIT). Lancet 352 : 1426-1432, 1998.
- 3) McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al : Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 339 : 1485-1492, 1998.
- 4) Davis GL, Esteban MR, Rustgi V et al : Interferon alpha alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 339 : 1493-1499, 1998.
- 5) Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al : Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C ; A randomized trial. Lancet 358 : 958-965, 2001.
- 6) Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al : Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 347 : 975-982, 2002.
- 7) Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al : Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. Science 282 : 103-107, 1998.
- 8) Yasui K, Okanoue T, Murauchi Y et al : Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- $\alpha$  administration. J Infect Dis 177 : 1474-1479, 1998.
- 9) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志文俊 他 : C型慢性肝炎に対するIFN- $\beta$  1日2回投与およびIFN- $\alpha$  2b併用療法の有効性. 肝臓 38 : 11-18, 1997.
- 10) Izumi N, Kumada H, Hashimoto N et al : Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. J Hepatol 33 : 313-322, 2000.
- 11) Shiratori Y, Perelson AS, Weinberger L et al : Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon beta. J Hepatol 33 : 313-322, 2000.
- 12) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M et al : A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alpha plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. Hepatology 34 : 377-384, 2001.

\* \* \*



# 線維化防止法

森内昭博 (京都大学医学部附属病院探索医療センター)

金 一徳 (京都大学医学部附属病院探索医療センター)

井戸章雄 (京都大学医学部附属病院探索医療センター助教授)

坪内博仁 (京都大学医学部附属病院探索医療センター客員教授/鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授)

## Point

- 慢性肝疾患に対する抗線維化療法の治療戦略としては、TGF- $\beta$ およびHSC活性化を制御することが重要である。
- TGF- $\beta$ は線維化形成に最も重要なサイトカインであり、TGF- $\beta$ の抑制により、肝線維化の阻止が可能である。
- 肝線維化は不可逆的な変化ではない。細胞外マトリックスの主成分であるコラーゲンはmatrix metalloproteinase (MMP)により分解される。
- ACE阻害薬ペリンドプリルおよびAT1-R拮抗薬カンデサルタンはともに肝組織中のヒドロキシプロリン量および血中7S-コラーゲン、P-III-P、ヒアルロンサン濃度を有意に低下させ、肝の線維化を改善する。
- Zn補充療法やタウリンは、抗線維化療法になる可能性がある。
- HGFは抗線維化作用を有し、劇症肝炎に対する第I・II相臨床試験の結果により、肝硬変への応用も期待される。

C型慢性肝炎の治療の第一目的はC型肝炎ウイルス(HCV)の駆除であることは言うまでもない。実際、インターフェロン(IFN)療法などで、ウイルス(HCV)が排除された症例では時間とともに肝の線維化が改善すること

が報告されている。IFNの奏功率はリバビリンの併用や、投与法の工夫によって改善してきているものの、PEG-IFNとリバビリンを併用してもウイルスが排除できない症例が存在する。C型肝炎では肝炎が持続することに

図1 肝線維化の機序と抗線維化療法

肝障害  
ウイルス感染  
酸化ストレス

活性化

HSC

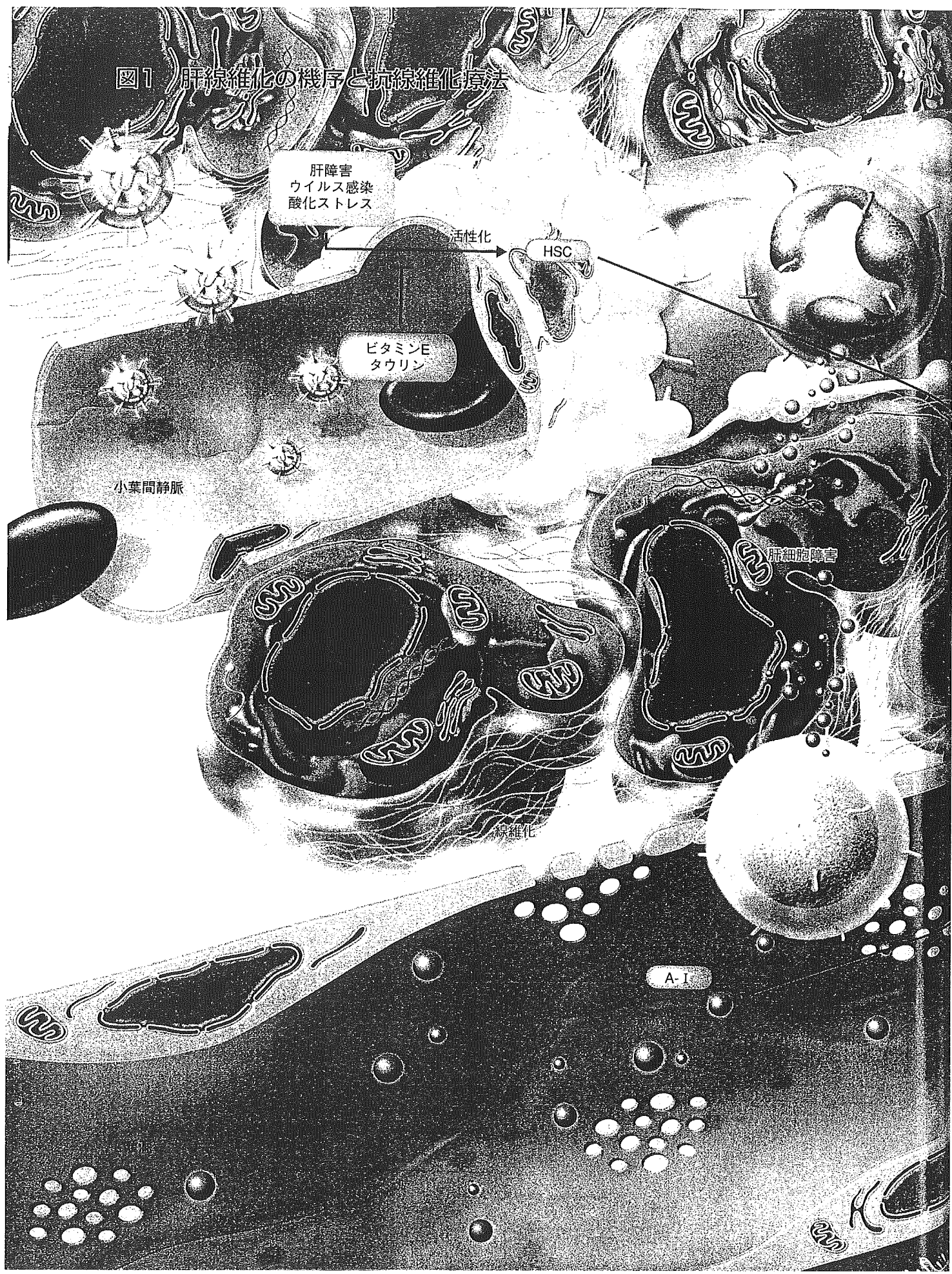
ビタミンE  
タウリン

小葉間静脈

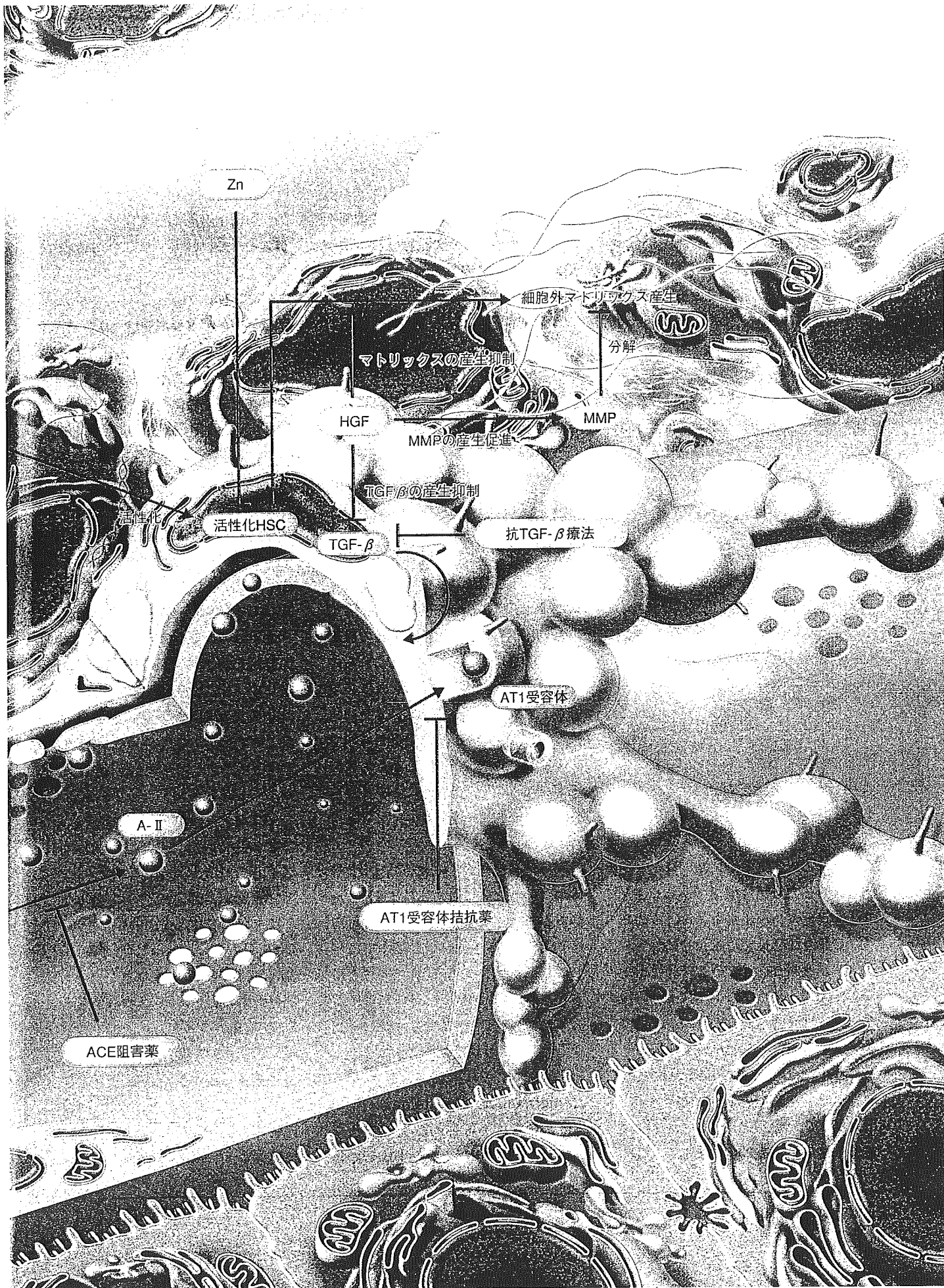
肝細胞障害

線維化

A-T







より、肝線維化が進行し、肝硬変に至り、肝発癌をきたす。したがって、IFN無効例であっても、肝炎の活動性を抑制して血清ALT値を低値に保つことができれば、肝線維化が抑制され、その結果肝発癌が抑制される可能性がある。そのため、IFN/リバビリン無効例や適応外の症例に対しては、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン製剤の投与、瀉血療法などの治療法が行われているが、抗線維化を目指した治療法はなく、新しい治療法の確立が望まれている。

## 肝線維化機序

慢性肝疾患の肝線維化には、transforming growth factor- $\beta$  1(TGF- $\beta$  1)と肝星細胞(hepatic stellate cell; HSC)が深く関与している。TGF- $\beta$  1は主に肝のクッパー細胞やHSCで産生され、HSC自身を活性化する。活性化されたHSCは細胞外マトリックスを産生し、肝線維化を進展させる。さらに、C型慢性肝炎では細胞内の抗酸化物質である還元型グルタチオンの消費が亢進するだけでなく、鉄の過剰な沈着により強力な活性酸素であるヒドロキシラジカルが産生される。この結果、C型慢性肝炎では複合的に酸化ストレスが過剰となっている可能性がある。HSCは、酸化ストレスによる活性酸素の増加や脂質過酸化反応の反応物質である4-hydroxynonenalやmalondialdehydeによっても活性化され、コラーゲンの合成が誘導される。したがって、慢性肝疾患に対する抗線維化療法の治療戦略としては、TGF-

$\beta$ およびHSC活性化を制御することが重要である。IFN無効例に対する新しい対症療法として、線維化の抑制を目的としたいくつかの抗線維化療法が試みられているので実験的なものも含め紹介する(図1)。

## 新しい抗線維化療法

### 1. 抗TGF- $\beta$ 療法

前述のごとく肝線維化のうえで最も重要なサイトカインはTGF- $\beta$ である。変異型のTGF- $\beta$ 受容体を発現させることで、ジメチルニトロソアミン(DMN)で誘導される肝線維化は有意に改善し、肝組織中のヒドロキシプロリンも低下する。さらに、可溶性TGF- $\beta$ 受容体の導入でも同様の線維化抑制効果が認められる<sup>1)</sup>。これらの成績は、TGF- $\beta$ が線維化形成に必須のサイトカインであり、TGF- $\beta$ を抑制することで、肝線維化の阻止が可能であることを示している。しかし、遺伝子導入により得られた実験結果であり、このままの方法を用いた臨床応用は困難であると考えられる。

一方、抗癌剤としての抗VEGF抗体やクローン病に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体あるいは抗リウマチ薬としての可溶性TNF- $\alpha$ 受容体蛋白などはすでにヒトに投与されている。同様の原理を用いて、TGF- $\beta$ やその受容体に対する抗体や可溶性TGF- $\beta$ 受容体蛋白などの開発が期待されている。

### 2. matrix metalloproteinase

肝線維化は不可逆的な変化ではない。細胞外マトリックスの主成分であ

るコラーゲンはmatrix metalloproteinase (MMP)により分解される。Iimuroらはチオアセトアミド(TAA)で誘導したラット肝線維化モデルを用いて、アデノウイルスベクターによるMMP-1前駆体の強発現が、肝組織中のヒドロキシプロリン量を有意に低下させ、肝線維化を改善することを報告した。このことはMMP-1が抗線維化療法の候補になりうることを示している。しかし、現在のところMMP-1発現誘導は遺伝子導入で行われており、このような遺伝子治療を行ううえで安全なウイルスベクターの開発や、MMP発現の調節方法の構築などクリアすべき課題は多い。

### 3. ACE阻害薬・AT1-R拮抗薬

近年、アンジオテンシン(A)IIが慢性肝疾患患者における肝線維化に関与していることが明らかにされた。AIIはアンジオテンシン変換酵素(ACE)によってAIから変換される。Batallerらは、活性化したHSCにはAIIの1型受容体(AT1-R)が発現しており、AIIがAT1-Rを介して肝線維化を促進することを明らかにした。事実、慢性肝疾患患者の血清AIIは上昇している<sup>2)</sup>。また、Yoshijiらはブタ血清投与によるラットの肝線維化モデルを用いて、ACE阻害薬ペリンドプリルおよびAT1-R拮抗薬カンデサルタンとともに肝組織中のヒドロキシプロリン量および血中7S-コラーゲン、P-III-P、ヒアルロンサン濃度を有意に低下させ、肝の線維化を改善させることを報告した。さらに、富樫らは30例のIFN無効例のC型慢性肝炎に対して、AT1-R拮抗薬ロサルタン投与後の肝生検組織



を検討し、線維化が有意に軽減されたことを報告している<sup>3)</sup>。

これらの成績は、AIIによるHSCの活性化がC型慢性肝炎における肝線維化の進展に重要な役割を果たしていることを示している。したがって、AIIをターゲットとしたACE阻害薬やAT1-R拮抗薬による抗線維化療法は、抗ウイルス療法無効例に対する福音となり得る可能性がある。より多くの症例を対象とし、長期投与を行ったうえでの有効性の検討が望まれる。

#### 4. 亜鉛補充療法

慢性肝炎患者の血清亜鉛(Zn)レベルは健常者と比較して、低下していることから、その意義が検討されてきた。慢性肝疾患患者の血清Zn濃度は血中アンモニア値と負の相関を示し、亜鉛補充療法により窒素代謝が改善され、血中アンモニア値が低下することから、慢性肝疾患の病態形成に関与する可能性が示唆されてきた。また、Zn欠乏はHSCの活性化を生じ、I型コラーゲンの産生が亢進する。このことは、Zn補充療法が慢性肝疾患における抗線維化療法となりうる可能性を示すものである。高松らは慢性肝疾患患者に対するZn含有胃潰瘍治療薬ポラプレジンクの有用性を報告している<sup>4)</sup>。ポラプレジンク150mg/日(亜鉛33.9mg含有)を1年間で服用し、血清Zn濃度が著増した群では、肝線維化マーカーである7S型コラーゲンおよびIV型コラーゲンが有意に低下し、線維化の指標であるpredictive collagen index (PCI)も有意に低下した。しかしながら、この治療法の問題点として、ポラプレジンクを1年間服用しても、血清

Zn濃度が上昇しない症例も多く存在し、そのような例では線維化マーカーの改善も認められないことがあげられている。この研究は対象が57症例という小規模臨床試験であり、より大規模の臨床試験が必要であることとともに、効率的なZn製剤の開発が望まれる。

#### 5. ビタミンE

ビタミンEは生体内でフリーラジカルを補足し、脂質や蛋白質の酸化を抑制することから、C型慢性肝炎に対する効果が期待される。ビタミンE(800IU/日)をC型慢性肝炎に12週間投与したHerbayらの成績では、血清トランスアミナーゼが改善している。また、C型慢性肝炎6例にビタミンE(1,200

IU/日)を8週間投与した成績では、HSCの活性化が抑制され、血清トランスアミナーゼが改善するものの、肝線維化の改善は認められていない<sup>5)</sup>。

一方、nonalcoholic steatohepatitis (NASH)患者に対してビタミンEと水溶性の抗酸化物質であるビタミンCを併用することで、肝線維化が改善することが報告されている<sup>6)</sup>。今後、さらにビタミンEやビタミンCなど抗酸化作用を有する薬物の抗線維化作用については検討が必要である。

#### 6. タウリン

タウリンはすでに肝・循環機能改善薬として臨床応用されている。肝機能改善の面で期待される薬理学的効果は、胆汁酸排泄促進作用、肝組織像

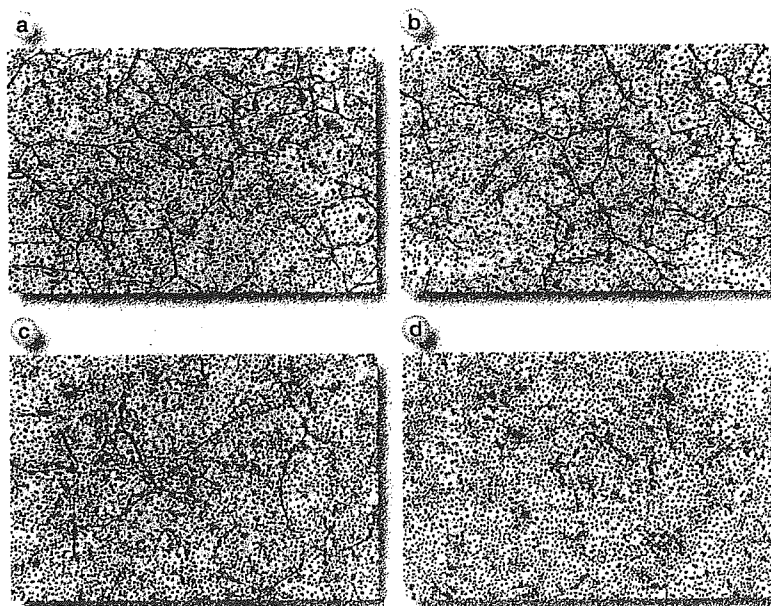


図2 タウリンによるM細胞の線維化形成の抑制

M細胞をタウリン存在下0 mM(a)、10 mM(b)、30 mM(c)、50 mM(d)で培養すると、濃度依存性に線維化形成が抑制される。

の改善および虚血・低酸素下での肝機能の維持である。タウリンの適応疾患は高ビリルビン血症における肝機能の改善とされているが、近年、タウリン

の抗酸化作用とそれに伴う抗線維化作用が明らかにされた。タウリンは肝障害ラットにおける8-hydroxy-2'-deoxyguanosineの増加およびTGF-

$\beta 1$ の発現を抑制し、肝線維化を抑制する<sup>7)</sup>。また、われわれも肝由来の線維形成を起こすM細胞を用いて、タウリンの抗線維化作用とI-コラーゲンの発現抑制を明らかにした(図2)<sup>8)</sup>。これらの成績からタウリンは抗線維化療法として有用である可能性があるものの、線維化に及ぼす影響を検討した臨床成績は報告されていない。

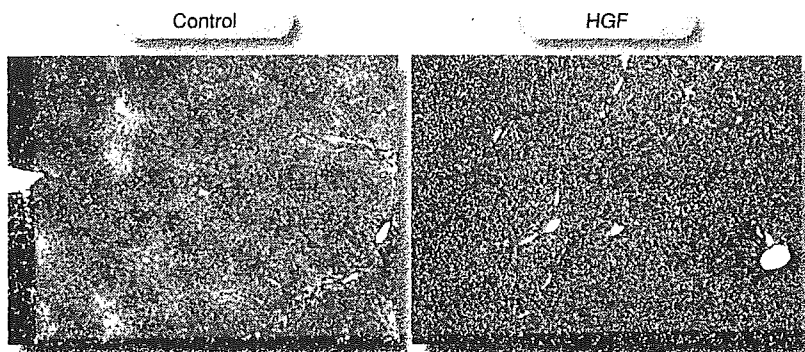


図3 HGFによる肝線維化の抑制

HGFラットにDMN(10 mg/kg)を週3回4週間腹腔内投与して肝硬変を作成した(control)。DMNと平行してHGFを0.3 mg/kg投与した群では線維化が抑制される。

### 7. HGF

HGFは多機能な生理活性物質であり、著明な抗線維化作用を有する。事実、HGFはDMNによって誘導された肝線維化を改善する(図3)。HGFの抗線維化作用の機序として、まずHGFがTGF- $\beta$ の発現を抑制することがあげられる。また、HGFはヒトHSCのLI90におけるI型コラーゲンの産生を抑制するだけでなく、コラーゲン分解酵素であるMMP-1の発現を促進する<sup>9)</sup>。このことはHGFが線維化の抑制ばかりでなく、積極的に線維化を改善する作用を有することを示している。さらに、HGFは肝細胞だけでなく、肝前駆細胞と考えられているoval cellの分化や増殖を促進する(図4)<sup>10)</sup>ことも、肝線維化の改善につながる事が考えられる。HGFは、現在劇症肝炎に対する第I・II相臨床試験が、未承認薬の医師主導型治験として行える状況になっている。ヒトへの投与により安全性が確認されれば、肝硬変への応用も期待される。

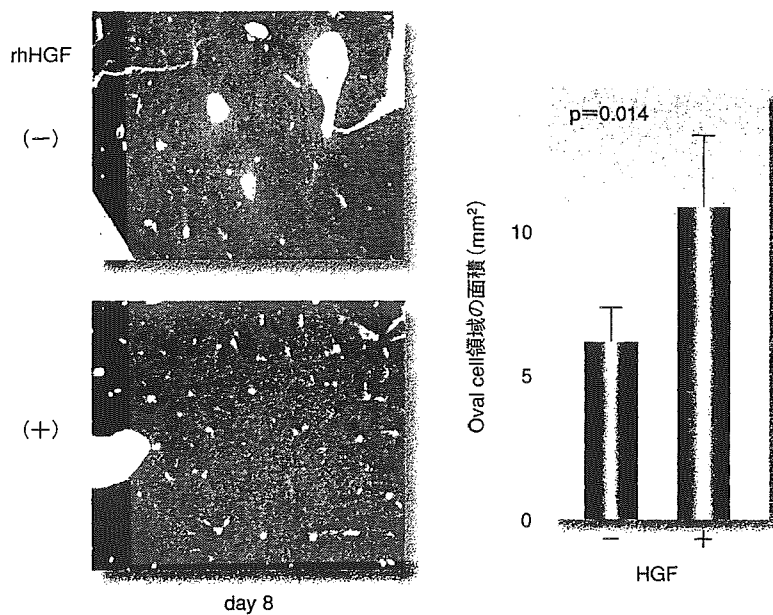


図4 HGFによるoval cellの増殖誘導

ラットの2-acetylaminofluorene/部分肝切除モデルで出現するoval cellの増殖は、HGF 0.2 mg/kg投与により促進する。

おわりに

肝線維化の最も重要なサイトカイン

はTGF- $\beta$ であり、TGF- $\beta$ を標的とした抗線維化療法はこれまで多く報告されているものの、その実用化には至っ

ていない。また、MMPなど線維溶解を標的とした抗線維化療法も同様である。最近は酸化ストレスと肝線維化と

の関連も注目されている。多くの研究が、単に研究に終わらずに真の臨床応用を目指し行われることを期待したい。

## 文献

- 1) Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, Takeshita A, Ueno H. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2345-9.
- 2) Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6: 140-7.
- 3) 雷裡 整, 照井有紀, 安達 徹, 河田純男. AT1受容体を分子標的とした肝線維化軽減の試み-C型肝炎患者でのニューロタンを用いた治療成績-. *Medical Practice* 2002; 19: 1033-5.
- 4) 高松正剛, 土細工利夫, 廣岡大司, ら. 慢性肝疾患に対する抗線維化療法-亜鉛含有製剤による検討-. *肝胆膵* 2004; 48: 659-66.
- 5) Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997; 113: 1069-73.
- 6) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
- 7) Miyazaki T, Karube M, Matsuzaki Y, Ikegami T, Doy M, Tanaka N, et al. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2005; 43: 117-25.
- 8) Kato J, Ido A, Hasuike S, Uto H, Hori T, Tsubouchi H, et al. Transforming growth factor-beta-induced stimulation of formation of collagen fiber network and anti-fibrotic effect of taurine in an in vitro model of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 30: 34-41.
- 9) Ozaki I, Zhao G, Mizuta T, Ogawa Y, Hara T, Kajihara S, et al. Hepatocyte growth factor induces collagenase (matrix metalloproteinase-1) via the transcription factor Ets-1 in human hepatic stellate cell line. *J Hepatol* 2002; 36: 169-78.
- 10) Hasuike S, Ido A, Uto H, Moriuchi A, Tahara Y, Numata M, et al. Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* (in press)

診 断 と 治 療 [第 93 卷 ・ 第 12 号] 別 刷

2005 年 12 月 1 日 発 行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

---

非アルコール性脂肪肝炎 NASH

21世紀の肝臓病

生活習慣病としての NASH

宇都 浩文\*1 楠 晃 寿 典\*1  
井 戸 章 雄\*2 坪 内 博 仁\*3

Key Words

生活習慣病  
NASH  
メタボリックシンドローム  
肥満  
糖尿病

- \*1 宮崎大学医学部第二内科
- \*2 京都大学医学部附属病院探索医療センター
- \*3 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

はじめに

わが国の医療費の総額は、1985年から2001年までの間に14兆円から24兆円と2倍近くに増加し、特に悪性新生物と糖尿病の医療費は2倍以上に増加している。また、2001年の国民医療費では高血圧性疾患、糖尿病、悪性新生物、虚血性心疾患、脳血管疾患といった生活習慣と関連のある疾患の医療費総額は全体の約3分の1を占めている。このような医療費の背景には、食生活の欧米化、肥満の増加が大きな要因とされ、それに伴い、日常診療の場で脂肪肝にもよく遭遇するようになった。

アルコールをほとんど飲まない人(1日エタノール換算で20g以下)の脂肪肝の多くは非アルコール性脂肪性肝障害(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)と考えられる。一般的に、脂肪肝は良性疾患と考えられてきたが、NAFLDにはアルコール性肝障害と類似の肝組織像を呈し、肝硬変、肝がんへと進行する非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)が含まれている。NASHを含むNAFLDは生活習慣病の一つと

考えられており、メタボリックシンドロームとも深く関連している。本稿では、生活習慣病としてのNASHについて最近の知見もあわせて紹介する<sup>1)~5)</sup>。

生活習慣病の定義と厚生労働省の取り組み

生活習慣病は、1996年に厚生省(現厚生労働省)により、がん、心臓病に加えて糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症などを含む、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」と幅広く定義された。

厚生労働省は、2010年を目指して平成13年から「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」を開始し、9分野における生活習慣や生活習慣病について、対策と目標を示している。食生活・栄養の分野では過剰摂取による健康障害を防ぐための上限値を設定した。身体活動・運動の分野では、インスリン抵抗性を改善するために、運動、散歩および体重などの具体的な目標を掲げている。また、「健康日本21」を中核とする国民の健康づくり・疾病予防を更に積極的に推進するた



め、健康増進法が平成 15 年 5 月 1 日から施行された。

## メタボリックシンドロームの定義と成因

メタボリックシンドロームとは心血管疾患のリスクが著しく増加した病態であり、代謝症候群、シンドローム X、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、内臓脂肪症候群などとも呼ばれる複合生活習慣病である。つまり、肥満、高脂血症、糖尿病、高血圧といった生活習慣病を複数併せ持つ状態をメタボリックシンドロームと呼ぶ。生活習慣病は早期のごく軽症の段階では、一つ一つの疾病としてはそれほど身体障害がないものの、メタボリックシンドロームでは急速に動脈硬化が進行するといわれている。

以前は日本独自のメタボリックシンドローム診断基準はなく、米国高脂血症治療ガイドライン (表 1) や WHO による診断基準などが用いられてきた。後に述べるように NASH

との関連性を報告した論文もこれらの診断基準を用いたものが多い。2005 年 4 月に国際糖尿病学会連盟 (IDF) (表 1) と日本内科学会など 8 学会で組織された診断基準準備委員会 (表 2) は、メタボリックシンドロームの診断基準を発表した。これらの 2 つの基準の必須項目は同じであり、異なるのは IDF による基準では人種によりウエスト径が細かく明記されている (日本人に限れば同じサイズ)、高 TG 血症と低 HDL-C 血症を別々の項目として扱っている、HDL-C の基準値に性差を設けている、血糖値が 100 mg/dl と日本のものより 10 mg/dl 低く設定してある点である。また、メタボリックシンドロームは主にインスリン抵抗性を基盤とするが、今回の診断基準ではいずれも腹腔内脂肪蓄積の指標であるウエスト周囲径が必須項目とされており、インスリン抵抗性は診断基準項目には記載されていない。ただし、インスリン抵抗性も腹腔内脂肪蓄積と同じように重要なキープレーヤーであることは確かである。

表 1 海外で作成されたメタボリックシンドロームの診断基準

米国高脂血症治療ガイドライン (ATP III: Adult Treatment Panel III, NCEP National Cholesterol Education Program) による診断基準	
下記 5 項目のうち 3 項目以上が該当するとメタボリックシンドロームと診断	
1)	ウエスト (腹囲) が男性で 102 cm 以上 (日本人では 85 cm 以上)、女性で 88 cm 以上 (日本人では 90 cm 以上)
2)	中性脂肪が <sup>a</sup> 150 mg/dl 以上
3)	HDL コレステロールが男性で 40 mg/dl 未満、女性で 50 mg/dl 未満
4)	血圧が最大血圧で 130 mmHg 以上または最小血圧で 85 mmHg 以上
5)	空腹時血糖値が <sup>a</sup> 110 mg/dl 以上
国際糖尿病連盟 (IDF: International Diabetes Federation) による診断基準	
必須項目に加えて選択項目 2 項目以上が該当するとメタボリックシンドロームと診断	
必須項目	
• 腹部肥満 (ウエスト周囲径が男性で 94 cm 以上、女性で 80 cm 以上)*	
選択項目	
• 中性脂肪が <sup>a</sup> 150 mg/dl 以上もしくは治療中	
• HDL コレステロールが男性で 40 mg/dl 未満、女性で 50 mg/dl 未満もしくは治療中	
• 収縮期血圧が 130 mmHg 以上または拡張期血圧が 85 mmHg 以上もしくは治療中	
• 空腹時血糖値が <sup>a</sup> 100 mg/dl 以上もしくは 2 型糖尿病とすでに診断	

\*: ヨーロッパ人の基準であり、日本人は男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上

表2 8学会\*1 合同によるメタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
(内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm <sup>2</sup> に相当)	
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	≥ 150 mg/dl
かつ/または	
低HDL コレステロール血症	< 40 mg/dl
収縮期血圧	≥ 130 mm/Hg
かつ/または	
拡張期血圧	≥ 85 mm/Hg
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

\*1：日本動脈硬化学会，日本糖尿病学会，日本高血圧学会，日本循環器学会，日本腎臓病学会，日本血栓止血学会，日本肥満学会，日本内科学会

- CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
- ウエスト径は立位，軽呼気時，へそレベルで測定する。脂肪蓄積が著明でへそが下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。
- メタボリックシンドロームと診断された場合，糖負荷試験が薦められるが，診断には必須ではない。
- 高い TG 血症，低 HDL-C 血症，高血圧，糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合，それぞれの項目に含める。

メタボリックシンドロームの病態形成には，脂肪細胞から産生・分泌される様々な生理活性物質（アディポサイトカイン）が重要な役割を果たしているといわれている。内臓脂肪を中心とする脂肪細胞の肥大・蓄積に伴い，それにより産生される腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ），プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI）-I，ヘパリン結合性上皮細胞増殖因子（HB-EGF），単球走化性たんぱく質（MCP-1）などのサイトカインがメタボリックシンドロームの病態形成に促進的に作用する。一方，アディポネクチンはメタボリックシンドロームの病態に抑制的に作用するアディポサイトカインの代表であり，インスリン感受性亢進や抗動脈硬化・抗炎症作用を併せ持つことが知られている。

### 検診における肝機能障害と NASH の頻度

平成 15 年人間ドック全国集計成績によると，肝機能異常，高コレステロール，肥満，高血圧，高中性脂肪，耐糖能異常の頻度は 10%以上となっており，特に，1984 年には 10%以下であった肝機能異常者の頻度は，最

近では 25%前後に上昇している。また，性別に見ると，肝機能異常の頻度は平成 14 年よりはわずかに低下したものの男性 30.2%，女性 15.5%と依然高く，男性では 15 項目中最も異常頻度が高く，女性では高コレステロールの次に高い頻度になっている（図 1，2）。さらに，高コレステロール，高血圧と耐糖能異常は年齢の増加に伴い異常頻度が増加するのに対して，肝機能異常，肥満，高中性脂肪血症は年齢による差は大きくないという特徴がある（図 3）。BMI の増加とともに肝疾患の有病率が増加傾向を示すとの報告もあり，肝機能異常と肥満，高中性脂肪血症との関連性が考えられる。したがって，アルコール性肝疾患だけでなく，肥満，高中性脂肪などの生活習慣病と関連する NAFLD および NASH に起因する肝機能異常者が多く存在することが推測される。また，米国の約 8,000 人から得られたデータでは肥満，インスリン抵抗性の存在，メタボリックシンドロームの存在はいずれも ALT 上昇のリスク（それぞれ 5.3 倍，2.7～15.2 倍，4.4 倍）となることが報告されている<sup>6)</sup>。日本人の肥満人口（15 歳以上）は，推計で 2,300 万人（1998 年国民栄養調査）で

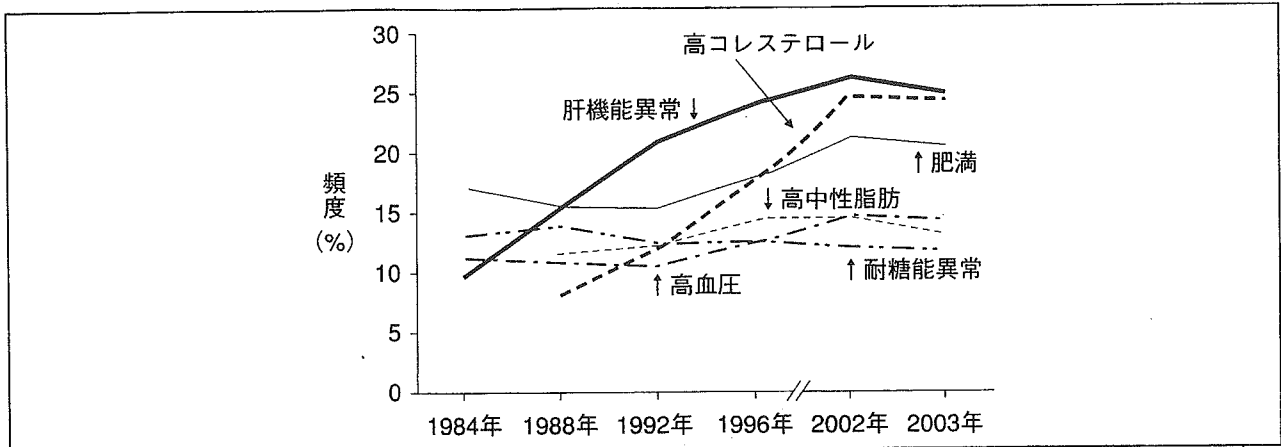


図1 人間ドックにおける6項目の異常頻度一年別比較—  
〔文献3〕から引用改変〕

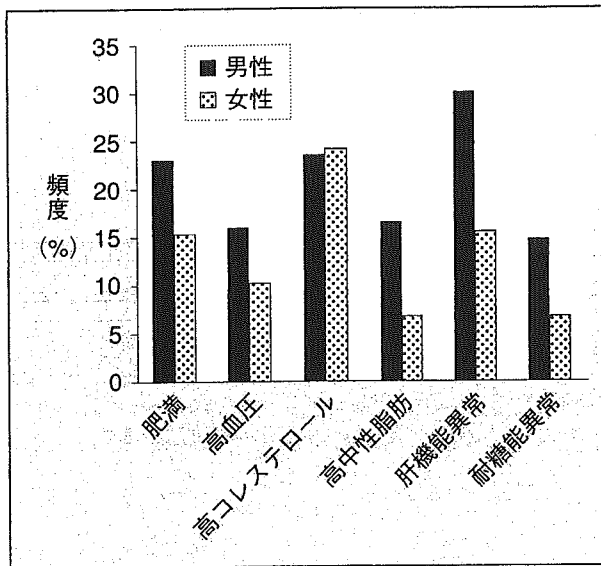


図2 男女別にみた6項目の異常者頻度  
〔文献3〕から引用改変〕

### 生活習慣病・メタボリック シンドロームとNASH

脂肪肝の原因は、大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。このうち、非アルコール性で生活習慣病を基盤とする脂肪肝で重要な疾患はNASHである。NASHは、まず、肝臓への脂肪の蓄積により脂肪肝 (first hit) が生じ、次に酸化ストレス、インスリン抵抗性、サイトカインなどの原因 (second hit) のため炎症細胞浸潤や線維化が生じてNASHが形成されると考えられている (“Two hits theory”)。NASHは肥満、糖尿病 (耐糖能異常)、高脂血症、高血圧などの生活習慣病を合併することが多く (表3)、NASHと内臓脂肪蓄積との関連性や<sup>9)</sup>、白色人種に比べ黄色人種に頻度の高い節約遺伝子とインスリン抵抗性に関連した生活習慣病との関連性が知られている<sup>9)</sup>。

NASH、もしくはNAFLDとメタボリックシンドロームとの関連性を検討した海外での成績は、主に米国高脂血症治療ガイドラインによるメタボリックシンドロームの診断基準 (表1) の点数 (ATPⅢスコア) をもとにしている。Ryanら<sup>9)</sup>、Marchesiniら<sup>10)</sup>はそれぞれNAFLD患者46人、163人の肝組織を検討し、メタボリックシンドロームと診断される

あり、とくに男性の場合は30歳以上では3～4人に1人が肥満と考えられ (図4)、今後も、特に男性で肥満が増加することが予想される。現在日本におけるNAFLDの有病率は成人10人に1人程度、NASHは100人に1人程度と推計されており、メタボリックシンドロームと診断される人は、40歳以上では3人に1人ともいわれている。今後、生活習慣病の肝病変と考えられるNAFLD、NASHはますます増加すると考えられる。

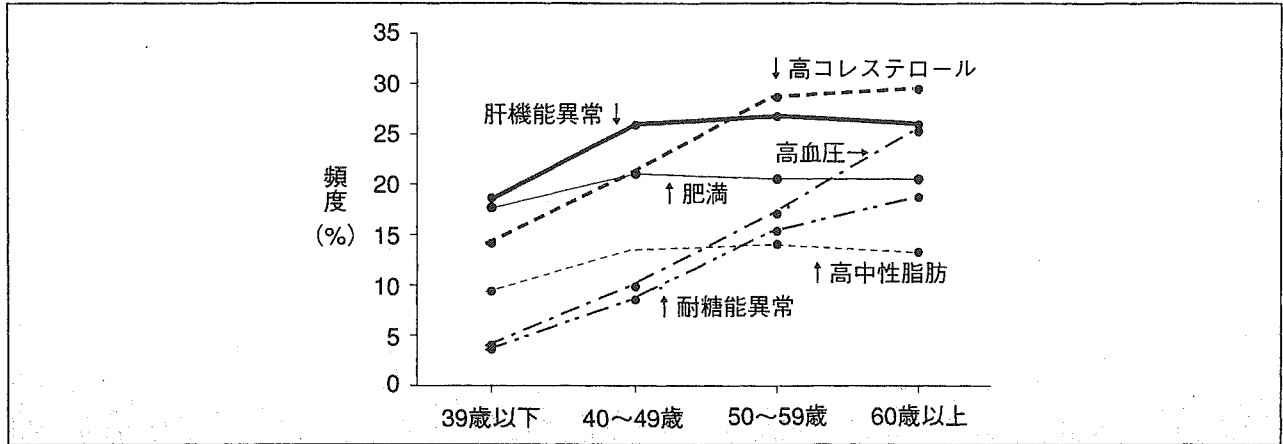


図3 年代別の異常頻度比較  
〔文献3〕から引用改変

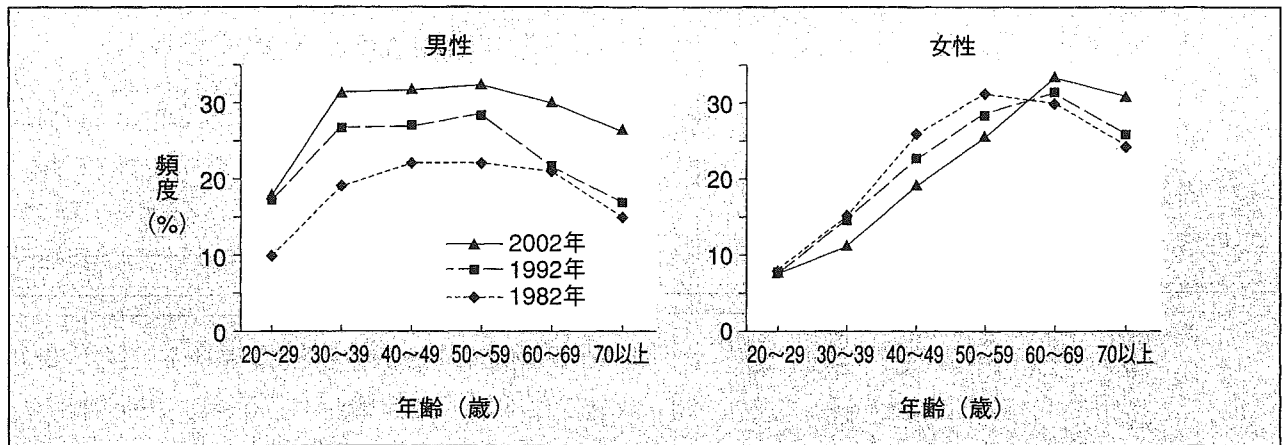


図4 BMI25以上の年代別割合  
〔2002年国民栄養調査から引用改変〕

表3 NASHにおける生活習慣病の合併頻度

報告者 (文献)	対象者 (人)	肥満 (%)	糖尿病もしくは 耐糖能異常 (%)	高脂血症 (%)	高血圧 (%)
・ Angulo P et al. (Hepatology 1999)	144	46	28	27	報告なし
・ Willner IR et al. (Am J Gastroenterol 2001)	90	86	46	61	46
・ Chittui et al. (Hepatology 2002)	66	38	50	82	報告なし
・ Musso G et al. (Hepatology 2003)	25	32	32	12	64
・ Harrison SA et al. (Am J Gastroenterol 2003)	22	77	41	64	50
・ Marchesini G et al. (Hepatology 2003)	120	報告なし*	91	72	72
・ Abrams GA et al. (Hepatology 2004)	71	100**	63	58	70

\* : BMIの平均値 (SD) は 28.3 (4.1), \*\* : BMIが40以上を対象としており, BMIの平均値 (SD) は 47.4 (6.9)

患者では有意に肝線維化が進行しており、ATP IIIスコアの増加と関連していること(図5)を報告している。また、NAFLD患者でATP IIIスコアが3点以上では、2点以下と比較して有意に腹部超音波検査上の脂肪肝の程度が重度であり<sup>11)</sup>、NASHではATPスコアの異常値を示す頻度が、単純性脂肪肝に比べて高く(図6)<sup>10)</sup>、4点以上、5点以上の症例の

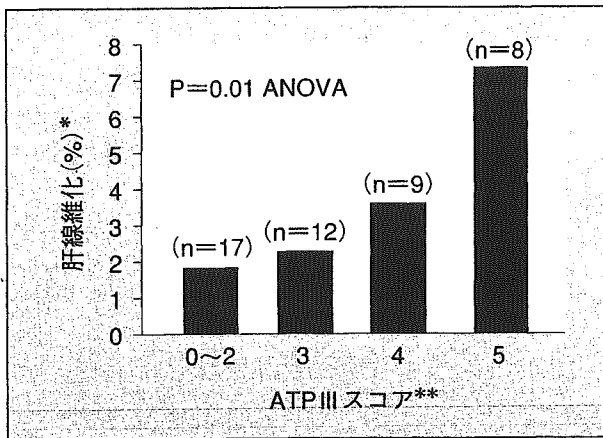


図5 NAFLD患者におけるATP IIIスコアと肝線維化の程度

\*:イメージアナライザーで評価, \*\*:米国高脂血症治療ガイドラインによる  
[文献9)から引用改変]

頻度がいずれも高い<sup>12)</sup>。さらに、NAFLD患者では心血管イベントのリスクが増加すると報告もあり<sup>13)</sup>、NASHとメタボリックシンドロームには密接な関連があることが明らかになりつつある。

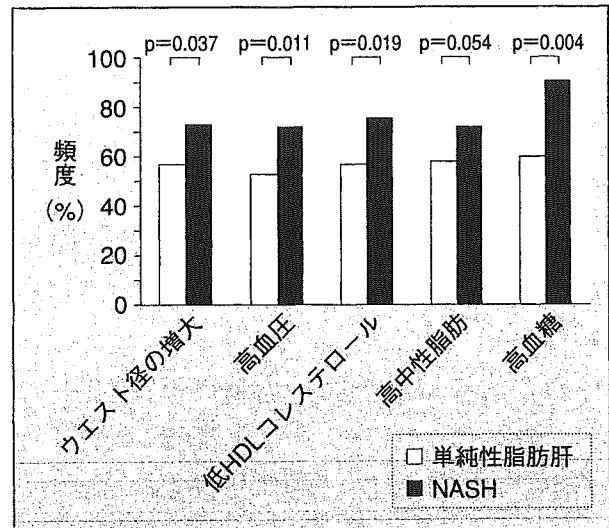


図6 単純性脂肪肝患者とNASH患者における生活習慣病\*の頻度

\*:米国高脂血症治療ガイドラインの診断基準に準じる  
[文献10)から引用改変]

表4 生活習慣病からみたNASHの治療

報告者(文献)	治療	対象(人)	治療期間	ALT	組織検査
Huang et al. (Am J Gastroenterol 2005)	食事	23	12カ月	軽度改善	軽度改善
Dixon JB et al. (Hepatology 2004)	減量手術	23	9-51カ月*	改善	改善
Caldwell SH et al. (Am J Gastroenterol 2001)	Troglitazone	10	4-6カ月	改善	改善
Neuschwander TBA et al. (Hepatology 2003)	Roglitazone	30	48週	改善	改善
Promrat K et al. (Hepatology 2004)	Pioglitazone	18	48週	改善	改善
Laurin J et al. (Hepatology 1996)	Clofibrate	16	12カ月	変化なし	変化なし
Saibara T et al. (Lancet 1999)	Bezafibrate	2	報告なし	報告なし	改善
Nair S et al. (Aliment Pharmacol Ther 2004)	Metformin	15	12カ月	一過性改善	軽度改善
Uygun A et al. (Aliment Pharmacol Ther 2004)	Metformin	18	6カ月	改善	軽度改善

\*:観察期間



## 生活習慣病としてのNASH の治療

NASHは脂肪肝を背景に出現し、種々の代謝異常を合併した肥満患者では、内臓脂肪の減量が様々な病態や代謝パラメーターを劇的に改善するため、治療として脂肪化の要因である肥満を改善するための食事、および運動療法が最も重要である。また、メタボリックシンドロームの診断基準(表2)は、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の早期発見、予防に有効である。さらに、本診断基準を用いた保健指導がNAFLDおよびNASHの予防に応用できる可能性がある。

NASHに対する確立した薬物治療法はないが、合併している糖尿病、高脂血症、高血圧の治療は重要である。糖尿病治療薬であるインスリン抵抗性改善薬、高脂血症治療薬のフィブラート系薬剤などはすでにNASH患者での臨床的検討が行われている(表4)。降圧剤のアンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII受容体ブロッカーなども動物実験での脂肪肝改善効果が報告されている。現在のところ、メタボリックシンドロームの病態全体を明らかに改善する薬剤は存在しないが、合併した生活習慣病に対する治療薬は、脂肪肝やNASHに対する治療薬になることが期待される。

## おわりに

NASHは糖尿病や高脂血症、高血圧と同様に肥満に関連することが多い生活習慣病のひとつである。治療としては生活習慣の改善が第一であり、医師だけでなく、看護師、栄養士、行政機関と協力し、肥満人口を減少させることが肝要である。

## 文 献

- 1) 厚生統計協会：第3編 保健。国民衛生の動向，79-164，2002，2002
- 2) 柳川 洋：「健康日本21」計画の策定。最新医学57:1286-1298，2002
- 3) 笹森典雄：平成15年人間ドック全国集計成績。日本病院会雑誌51:1872-1920，2004
- 4) 石井裕正・他：NASH診療 Up to Date. 11，南江堂，東京都，2004
- 5) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌94:188-203，2005
- 6) Ioannou GN et al.: Contribution of metabolic factors to alanine aminotransferase activity in persons with other cause of liver disease. Gastroenterology 128:627-635，2005
- 7) Dixon JB et al.: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 121:91-100，2001
- 8) Farrell GC: Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and is it important in the Asia-Pacific region?. J Gastroenterol Hepatol 18:124-138，2003
- 9) Ryan MC et al.: Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 28:1222-1224，2005
- 10) Marchesini G et al.: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 37:917-923，2003
- 11) Angelico F et al.: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 90:1578-1582，2005
- 12) Abrams GA et al.: Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidity obese subjects: A spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology 40:475-483，2004
- 13) Villanova N et al.: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005, Articles online in advance of print.

## 著者連絡先

(〒890-8520)  
鹿児島市桜ヶ丘8-35-1  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学  
坪内博仁  
[E-mail: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp]

胞の存在が考えられる。また、血球幹細胞以外に間葉系幹細胞の存在が指摘され、骨格筋、軟骨、脂肪、心臓、肝臓を構成する細胞にも分化する可能性が指摘されている。すでに循環器領域では臨床応用として、血管新生を誘導するために自己の骨髄を患部に自家移植する試みが行われてきた。自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を開発するための基礎研究では、肝障害が続く状態において骨髄細胞が肝再生誘導に役立つことを見出された<sup>6)</sup>。その基礎研究を基盤とし、まずは安全性評価として、自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法のPhase I研究を開始した。一方で、効率性をあげるため、培養した骨髄由来幹細胞を用いる方法も模索されるが、この方法は臨床応用にはハードルが高い。細胞を培養した場合の形質転換の問題の評価が必要になる<sup>7)</sup>。

#### 4. 肝幹細胞を用いた再生療法

肝幹細胞には、従来知られている非常に激しい肝障害時に出現する卵円形をしたHering(ヘリング)管由来のoval細胞、またFACSの技術を駆使して分離したH-CFU-C、また小型肝細胞などが挙げられる。これらの細胞を用いた再生療法開発も模索されているが、おそらく肝障害が激しい患者から肝幹細胞を採取し培養する方法よりは、これらの内在の幹細胞を活性化させ、肝再生を誘導する治療法が現実的医療として応用できる可能性がある<sup>7)</sup>。

#### ■ 倫理的な問題と実際再生医療技術の開発

再生医療はこれまでの医療を根本的に変革する可能性を有する新しい医療であるが、患者と細胞提供者間にとどまらず、科学、社会、宗教、政治など多方面の人々の生命倫理の理解のもとに達成される医療である。安全性、倫理性、科学性、社会性、公開性に基づき開発していくことが必要である。

#### 文献

- 1) Thomson JA, Marshall VS : Primate embryonic stem

cells. *Curr Top Dev Biol* 38 : 133-165, 1998

- 2) Grisham JW, Thorgerirsson SS : Liver stem cells. *In Potten CS (ed) : Stem Cells*. pp233-282, Academic Press, London, 1997
- 3) Poulson R, Alison MR, Forbes SJ, et al : Adult stem cell plasticity. *J Pathol* 197 : 441-456, 2002
- 4) Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, et al : Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 303 : 1669-1674, 2004
- 5) Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, et al : Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32 : 11-16, 2000
- 6) Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, et al : An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem* 134 : 551-558, 2003
- 7) 寺井崇二, 坂井田功, 沖田極 : 肝幹細胞を用いた再生医療. *最新医学* 58 : 75-81, 2003
- 8) 小島至 : 再生医学と夢の再生医療. ひつじ科学ブックス, 羊土社, 2002
- 9) 浅島誠(編) : ボディープランと器官形成. 現代科学増刊, 東京化学同人, 2001

(寺井崇二)

## トピックス

### HGF と c-Met

肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor ; HGF)は初代培養肝細胞の増殖を促進する因子として、1986年に坪内、合田らによって劇症肝炎患者血漿から世界に先駆けて単離・精製された生理活性物質である<sup>1)</sup>。その後、ドイツと英国のグループによって細胞分散促進因子(scatter factor ; SF)がHGFと同一物質であることが報告され、1991年にはそれまでリガンドが不明であった受容体型チロシンキナーゼc-MetがHGF受容体であることが明らかにされた<sup>2)</sup>。

#### ■ HGF の構造

HGFは主として線維芽細胞、血管平滑筋細胞、血球系細胞などの間葉系細胞で産生される。ヒトHGFは728アミノ酸残基からなる一本鎖前駆体(プレプロHGF)として合成された後、N末端31アミノ酸残基のシグナルペプチドが除去され、不